

LES ANTIBIOTIQUES

LES ANTIMICROBIENS

I. Historique

Quelques dates importantes :

- 1877** **Pasteur** - des substances naturelles produites par des micro-organismes peuvent inhiber la croissance d'autres germes.
"La vie empêche la vie"
- 1899** **Vuillemin** - propose le terme "antibiose" pour définir la concurrence entre les êtres vivants.
- 1913** **Ehrlich** - introduit le terme de chimiothérapie : utilisation de substances possédant un pouvoir antibactérien, antiparasitaire. Actuellement, le terme est étendu aux substances antivirales et antitumorales.

LES ANTIMICROBIENS

I. Historique

- | | | |
|-------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1928 | Fleming | - découverte de la pénicilline |
| 1935 | Domagk | - découvre les effets antimicrobiens de dérivés de certains colorants (prontosil). Début des sulfamidés. |
| 1941 | - | - utilisation de la pénicilline en clinique. |
| 1942 | Waksman | - crée le terme “antibiotiques” pour différencier les substances naturelles par rapport aux substances de synthèse (“antibiomimétiques”) |

*To meet the demand
for penicillin during
the war years,
production is pushed
to the limit at the
Brooklyn plant.*



*Dr. Gladys Hobby,
seen here with
Alexander Fleming,
plays an important role
in the development of
antibiotics as a member
of Pfizer's penicillin and
Terramycin[®] teams.*



LES ANTIMICROBIENS

II. Généralités

- Le traitement des infections humaines et animales fait appel à une grande diversité de médicaments très actifs qui constituent la **chimiothérapie** anti-infectieuse . Ils sont regroupés en fonction de leur origine en 2 catégories :
 - ❖ Composés d'origine naturelle, produits par des micro-organismes , **les antibiotiques**.
 - ❖ Composés artificiels, les **antibactériens de synthèse**, encore appelés **antibiomimétiques**.

LES ANTIMICROBIENS

III. Définitions

Les ATB sont des substances d'origine naturelle, produites par des micro-organismes, qui à très faible concentration, inhibent la croissance, voire de détruire des bactéries ou d'autres micro-organismes.

- elle établit une distinction arbitraire avec les substances artificielles (inexistantes dans la nature)
- Le terme d'ATB dérive de celui d'antibiose (antagonisme qui existe naturellement entre les êtres vivants), certains bloquent la croissance des bactéries (**effets bactériostatiques**), d'autres les détruisent (**effets bactéricides**).
- Les ATB agissent à très faible concentration (très grande spécificité d'action sur certains sites cellulaires)
- Les ATB les plus importants agissent sur les bactéries (ATB anti-microbiens)

LES ANTIMICROBIENS

III. Définitions

Définitions large :

Les ATB sont des composés chimiques élaborés par un organisme vivant ou produits par synthèse, dont l'activité se manifeste à très faible dose, par l'inhibition de certains processus vitaux à l'égard des micro-organismes ou même de certaines cellules des êtres pluricellulaires.

Importance :

- ❖ Combattre les infections bactériennes accompagnées d'une faible toxicité
- ❖ Ces mdts ont révolutionné le pronostic d'un certain nbre de mdies autrefois incurables (tuberculose, brucellose...)
- ❖ Ils constituent la 1ère classe de mdts utilisés en m.vétérinaire
- ❖ Leur importance tient également à l'apparition des antibiorésistances bactériennes liés à leur utilisation massive.

LES ANTIMICROBIENS

IV. Etude pharmaceutique

3 aspects seront successivement abordés :

- ❖ L'origine des antibiotiques
- ❖ Leur utilisation
- ❖ Leur classification

LES ANTIMICROBIENS

IV. Etude pharmaceutique

1. Origine

Les ATB sont des substances naturelles produites par des micro-organismes , elles proviennent :

Soit de champignons inférieurs ,

du genre **Streptomyces** (ordre des Actinomycétacées)

du genre **Penicilium** (ordre des Aspergillacées)

du genre **Cephalosporium** (ordre des Aspergillacées)

Soit de bactéries ,

du genre **Bacillus**

90 % des ATB sont produits par des champignons du genre **Streptomyces**

LES ANTIMICROBIENS

IV. Etude pharmaceutique

2. Préparation

- ❖ Par fermentation
- ❖ Par semi-synthèse
- ❖ Par synthèse

2.1. Fermentation

La plus employée pour les ATB naturels et aussi la 1^{ère} étape de la préparation des ATB de semi-synthèse, elle s'opère en 2 étapes :

- Une étape microbiologique de production de l'ATB,
- Une étape d'extraction et de purification.

LES ANTIMICROBIENS

IV. Etude pharmaceutique

2.1.1. Etape de production microbiologique

Elle se décompose en 3 phases importantes:

- ✓ **Une sélection des souches productrices:** repiquages successifs des souches les plus aptes à se reproduire sur des milieux appropriés ce qui favorise le développement de la souche désirée.
- ✓ **Une préfermentation:** la souche sélectionnée doit être alors disponible en qtt suffisante; elle est placée dans des conditions optimales de multiplication cellulaire.
- ✓ **Une fermentation :** la culture ainsi produite est alors transférée dans de grands fermenteurs remplis d'un milieu nutritif adapté stérile (des conditions optimales de t° , Ph, d'oxygénation sont assurées), la production de l'ATB dure entre 7 et 10 jours .

On ajoute des précurseurs chimiques qui servent de substrat à la biosynthèse de l'ATB: **ATB biosynthétiques**

LES ANTIMICROBIENS

IV. Etude pharmaceutique

2.1.2. Etape d'extraction et de purification

Après la phase microbienne , les ATB excrétés doivent être extraits de la culture microbienne , séparés du mycélium et purifiés.

- ❖ Par filtration , centrifugation, puis subit des extractions par dissolution à l'aide de solvants appropriés.
- ❖ Ils sont ensuite salifiés ou estérifiés et se présentent sous forme de **sels** (chlorhydrates, sulfates, sel de sodium.....) ou **d'esters** (acétate, embonate...)

2.2. semi-synthèse

Les ATB produits par voie fermentaire sont parfois utilisés pour la préparation des dérivés artificiels voisins, mais qu'il est impossible de faire secrétées par la souche microbienne

LES ANTIMICROBIENS

IV. Etude pharmaceutique

On fait subir à des traitements chimiques à des ATB produits par voie fermentaire : par **hydrolyses** , **estérifications** ou **des amidifications** qui permettent de greffer certains groupements particuliers.

On obtient ainsi des ATB de semi-synthèse, c'est le cas : Pénicillines, céphalosporines.

2.3. synthèse

Certains ATB dont la structure est assez simple sont produits plus économiquement par synthèse que par fermentation, c'est le cas des chloramphénicol.

Les antibiominimétiques ou antibactériens de synthèse , sont des composés artificiels qui n'existent pas dans la nature sont obligatoirement produits par synthèse chimique.

LES ANTIMICROBIENS

V. Classification

On les classe habituellement en fonction de leur structure chimique. Les principaux groupes actuellement utilisés en thérapeutique sont les suivants :

- Les β . Lactamines (pénicillines et céphalosporines)
- Les aminocyclitols (ou aminosides)
- Les antibiotiques polypeptidiques
- Les tétracyclines
- Les macrolides
- Les synergistines
- Les ansamycines (rifamycines)
- Les pleuromutilines
- Les antibiotiques ionophores

LES ANTIMICROBIENS

V. Classification

Les principaux groupes d'antibactériens de synthèse sont :

- Les sulfamides
- Les diaminopyrimidines
- Les nitro-imidazoles
- Les quinolones

LES ANTIMICROBIENS

VI. Etude biologique

1. Pharmacocinétique

- ❖ Les antibiotiques, possédant des structures très différentes les unes des autres,
- ❖ Ont chacun un comportement pharmacocinétique spécifique conditionné par :
 - propriétés physiques et chimiques
 - solubilité (liposolubilité, hydrosolubilité)
 - ionisation (acides, basiques, neutres) et
 - stabilité (hydrolyse, oxydation)

LES ANTIMICROBIENS

VI. Etude biologique

2. Activité antibactérienne

2.1. spectre d'activité

2.1.1. spectre antibactérien

- ✓ Les ATB antibactérien sont actifs uniquement sur les bactéries.
- ✓ L'activité est variable selon la sensibilité des germes à l'ATB
- ✓ On parle de bactéries sensibles, intermédiaires ou résistantes
- **Germes sensibles** : lorsqu'il est inhibé ou détruit par l'ATB à [] thérapeutique normales
- **Germes intermédiaires** : à [] thérapeutique élevées
- **Germes résistants** : lorsque les concentrations nécessaires pour l'inhiber ou les détruire ne peuvent être atteintes dans l'organisme.

LES ANTIMICROBIENS

VI. Etude biologique

- La liste des bactéries sensibles à un antibiotique définit son **spectre d'activité**
- La liste des ATB actifs sur une espèce bactérienne définit **l'antibiogramme**
 - * certains sont actifs sur un faible nombre de bactéries (gram + ou à gram -) : **ATB à spectre étroit**
 - * d'autres sont actifs sur un grand nombre (gram + et gram -) : **ATB à spectre large**

GRAM POSITIF			GRAM NEGATIF		
clostridium	Staphylocoques	Staphylocoques Streptocoques Corynebacterium	pasteurella	Salmonella E.Coli klebsiella	Pseudomonas Aeroginosa Proteus
	Antibiotique à spectre étroit				
Antibiotique à spectre large					

LES ANTIMICROBIENS

VI. Etude biologique

2.1.2. Antibiogramme

Définir un spectre antibiotique ou un antibiogramme suppose par 2 types d'informations :

- ❖ **Donnés bactériologiques** : sensibilité intrinsèque de la bactérie vis-à-vis d'un ATB qui est mesuré par :- **la concentration minimale inhibitrice de l' ATB (CMI)**
- **concentration minimale bactéricide (CMB).**
- ❖ **Données pharmacocinétiques** : connaître les concentrations qui peuvent être atteintes au site de l'infection ou dans le sérum.

LES ANTIMICROBIENS

VI. Etude biologique

Les ATB **bactériostatiques** inhibent ou ralentissent la multiplication bactérienne, on parle d'effet bactériostatique (bactériostase) lorsque le nombre de bactéries finales :

- Inférieur à celui observé en l'absence de l'ATB
- Mais supérieur ou égal au nombre des bactériesensemencées

Les ATB **bactéricides** ne détruisent pas la totalité de la population bactérienne, On parle d'effet bactéricides lorsque le nombre de bactéries finales :

- Inférieur à celui de l'inoculum de départ

Un ATB ne fait que réduire la taille de la population bactérienne, se sont les défenses immunitaires qui achèveront de détruire le reste de la population bactérienne pathogène.

LES ANTIMICROBIENS

VI. Etude biologique

2.2. Mécanisme d'action

- ❖ Action spécifique sur certaines structures de la cellule à très faible dose :
 - sur la paroi bactérienne : par inhibition de la biosynthèse au cours de la multiplication cellulaire , la nouvelle bactérie meurt rapidement (**β .lactamine**)
 - sur la membrane cellulaire : désorganise sa structure , sa fonction, perturbe les échanges ioniques (**ATB polypeptidiques, aminocyclitols, ATB ionophores**)
 - le ribosome : blocage de la biosynthèse des protéines (**tétracyclines, aminocyclitols, chloramphénicol, macrolides, lincosamides**)
 - sur l'ADN : blocage de la réplication ou de la transcription, (**rifamycines, quinolones**)

LES ANTIMICROBIENS

VI. Etude biologique

2.3. Résistances

La résistance aux ATB ou **antibiorésistance** correspond à l'absence ou la diminution de sensibilité d'une souche bactérienne à un ATB.

Résistance naturelle : certaines bactéries sont naturellement résistantes avant tout contact avec l'ATB.

Résistance acquise : lorsqu'une population bactérienne initialement sensible, est en contact prolongé avec un ATB, elle perd sa sensibilité

LES ANTIMICROBIENS

VI. Etude biologique

2.3.1. support génétique de la résistance

Il est peut être double :

***Résistance chromosomique** : par **mutation** qui confère à la bactérie la possibilité de résister à un ATB.

***plasmidique** : le plasmide contient un déterminant de résistance (l'information de résistance) et un facteur de transfert de résistance (RTF), qui contient l'information permettant de transférer cette résistance d'une bactérie à une autre.

2.3.2. support biochimique de la résistance

3 Mécanismes importants :

- Par diminution de la pénétration de l'ATB dans la bactérie (**tétracyclines**)
- Par modification du site d'action de l'ATB (**aminocyclitols, macrolides, sulfamides**)
- Par inactivation de l'ATB (**β .lactamines, aminocyclitols, chloramphénicol**)
- D'autres ATB sont détruits immédiatement par des enzymes secrétées par la bactérie (**β .lactamines, aminocyclitols, chloramphénicol**)

LES ANTIMICROBIENS

VII. Etude thérapeutique

1. Indication

Ils sont indiqués en élevage à 3 fins :

- ❖ **Thérapeutique** : traitement curatif des maladies infectieuses bactériennes
- ❖ **Prophylactique** : prévention des animaux sains (infection en relation avec intervention chirurgicale (pathologie individuelle), ou en élevage de groupe en période critique (aliment anti-stress..)
- ❖ **Antibiosupplémentation animale** : comme facteur de croissance

2. Règles d'utilisation

Afin d'éviter le développement des résistances , il faut respecter ces règles essentielles:

- ❖ **Frapper vite** : plus le nbre des bactéries est faible, plus l'ATB pourra les détruire rapidement
- ❖ **Frapper fort** : doubler ou tripler la posologie au début du traitement (posologie d'attaque)
- ❖ **Frapper longtemps** : pour empêcher le réveil d'une infection incomplètement éliminée
 - infection générale : bactériostatique (5-7 jours), bactéricide (3-5 jrs)
 - infection localisée : 15 jours à un mois

LES ANTIMICROBIENS

VII. Etude thérapeutique

3. Formes pharmaceutiques

- ❖ **Forme injectable** : solutions et suspensions
- ❖ **Forme orales** :
 - * en pathologie individuelle : comprimés, solutions, suspensions, sirops buvables
 - * en pathologie de groupe : aliments médicamenteux, supplémentés
- ❖ **Forme locale** : pommade mammaire, oblets gynécologiques, collyres , crèmes dermatologiques ou auriculaires

LES ANTIMICROBIENS

VII. Etude thérapeutique

4. Associations d'antibiotique

Les ATB doivent autant que possible être utilisés seuls ,(règle de mono-antibiothérapie),
toutfois on est souvent conduit à associer des ATB:

- ❖ Pour élargir le spectre d'activité lors d'infection polybactérienne
- ❖ Pour obtenir un effet synergique
- ❖ Pour réduire les risques de développement des résistances
- ❖ Pour limiter les risques de toxicité de certains ATB en réduisant les doses de chacun.

LES ANTIMICROBIENS

VII. Etude thérapeutique

Lorsqu'on associe des ATB, 3 types de phénomènes peuvent en résulter :

- ❖ **Un effet additif** : égal à celui produit par l'addition des effets produits par chaque ATB séparément (association indifférente)
- ❖ **Un effet synergique** : supérieur
- ❖ **Un antagonisme** : inférieur (effet défavorable)

Ces associations **ne devraient jamais dépasser 2 ATB**, leur choix tient compte :

- ❖ Des propriétés bactériologiques de chaque ATB pour éviter l'antagonisme
- ❖ Des caractéristiques pharmacocinétiques de chaque ATB
- ❖ De données toxicologiques (proscrire l'association d'ATB qui exercent une toxicité sur le même organe (ex : aminosides et polymyxines) qui sont tout 2 néphrotoxiques, et aussi éviter l'association de 2 ATB de la même famille (risque de toxicité cumulée).

LES ANTIMICROBIENS

VII. Etude thérapeutique



5. Toxicité

Certains ATB peuvent être particulièrement dangereux voire mortels dans certaines espèces animales :

- Des pénicillines du groupe A par voie orale chez les rongeurs
- Des tétracyclines ou lincosamides ^par voie orale chez les chevaux
- De certains ATB ionophores (monensin à chez les chevaux ou la dinde.

LES β .LACTAMINES

LES ANTIMICROBIENS

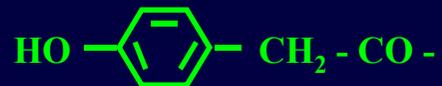
Les β - lactamines

1.- Structure chimique

Pénicilline G (R)



Pénicilline X (R)



Pénicilline F (R)



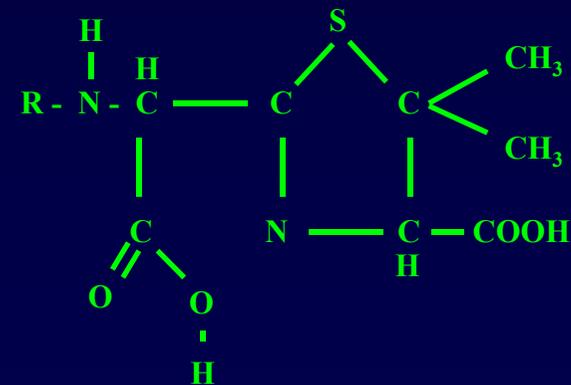
Pénicilline dihydro F (R)



Pénicilline K (R)



β - lactamase



LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

- ❖ D'origine naturelle ou semi-synthétiques
- ❖ En fonction de leur origine et de leur structure : 2 grandes familles (les pénicilles, les céphalosporines)
- ❖ Sont l'un des groupes d'ATB les plus importants par leur chef de file, la pénicilline G
- ❖ Sur le plan chimique ,présence d'un noyau β . Lactame (amide interne) d'ou leur appellation
- ❖ Action bactéricide sur les germes en croissance.
- ❖ Une très faible toxicité

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

La penicilline G (Benzylpénicilline)

1. Origine

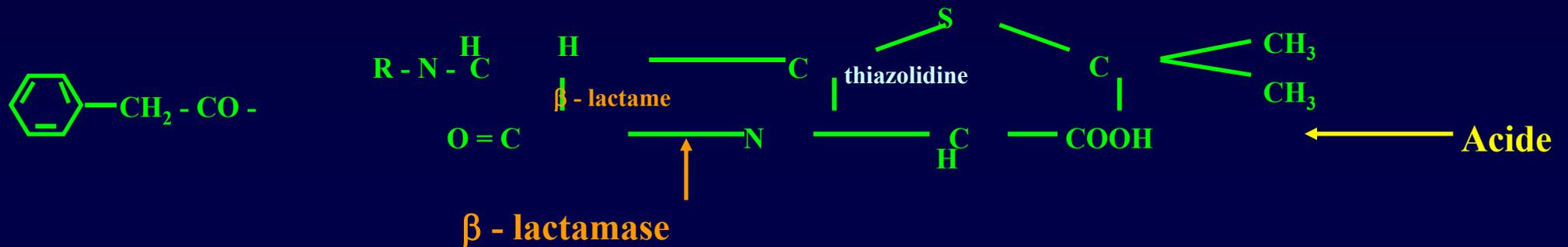
- ❖ Chef de file des pénicillines du groupe G
- ❖ D'origine naturelle produit par un **Penicilium** (champignon inférieur de l'ordre des Aspergillacées, *Penicilium chrysogenum*)
- ❖ Préparée par fermentation
- ❖ Résulte par condensation de 2 acides aminés (la valine et la cystéine)

LES ANTIMICROBIENS

IV. Les β - lactamines

2. Structure

- ❖ Un noyau β .lactame, responsable de l'activité biologique des β .lactamines
- ❖ Un cycle thiazolidine, hétérocycle insaturé à 2 hétéro-atomes, azote et soufre
- ❖ Une fonction carboxylique, -COOH acide



LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

3. Propriétés physiques et chimiques

- ❖ Elle est soluble dans les solvants organiques, peu soluble dans l'eau
- ❖ Acide fort grâce à la fonction carboxylique $-\text{COOH}$ (pKa de 2,6 à 2,8)
- ❖ Cette fonction permet la préparation de 2 types de sels utilisés en thérapeutique:
 - sels de sodium et de potassium qui sont hydrosolubles (préparation de solutions aqueuses injectables)
 - sels organiques de procaine et de benzathine qui sont insolubles (préparation de suspensions aqueuses)
- ❖ La fonction carboxylique peut être estérifiée par certains alcools (préparation de la pénéthaciline)
- ❖ Le noyau β .lactame est particulièrement instable ,

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

Le noyau β .lactame peut subir 2 types d'attaque:

- attaque **nucléophile** (hydrolyse basique et enzymatique) : activité antibactérienne de la pénicilline
- attaque **électrophile** (hydrolyse acide)

l'hydrolyse enzymatique a lieu sous l'action d'enzyme sécrétées par certaines bactéries: les **β .lactamases** qui entraînent l'inactivation de l'ATB. C'est par ce mécanisme que s'expliquent les principales antibiorésistances aux β .lactamines.

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

4. Pharmacocinétique

Le devenir de la péniciline G dans l'organisme est conditionné par 3 propriétés :

- sa liposolubilité
- son caractère acide fort
- l'instabilité de son noyau β .lactame.

4.1. Résorption

- ❖ Résorption orale nulle
- ❖ Résorption parentérale complète : solutions aqueuses de sels alcalins permettent une résorption rapide, sous forme de sels de procaine et de benzathine la résorption est plus lente.

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

4.2. Distribution

- ❖ Elle est de type extra-cellulaire (cas des xénobiotiques acides)
- ❖ Cet ATB est ionisé à 99,99 %, et se trouve sous forme hydrosoluble
- ❖ Il diffuse dans les tissus et organes les plus vascularisés
- ❖ Le très faible pourcentage de forme non ionisée liposoluble (la seule forme capable de diffuser à travers la membrane biologique)
- ❖ Elle ne passe la barrière hémato-méningée sauf en cas d'inflammation (méningite): retenue dans le liquide céphalo-rachidien par des protéines membranaires.

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

4.3. Biotransformation

En raison de l'instabilité du noyau β .lactame en milieu acide :

- ❖ La pénicilline G est détruite dans l'estomac et donc inactive par voie orale
- ❖ Elle subit très peu de biotransformation dans l'organisme
- ❖ Faible diffusion dans le foie

4.4. Elimination

- ❖ Éliminée par voie rénale par sécrétion tubulaire sous sa forme inchangée

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

5. Activité antibactérienne

5.1. spectre d'activité

Elle possède un spectre d'activité étroit, principalement active sur les bactéries à gram + ainsi que sur les pasteurelles.

5.2. mécanisme d'action

- ❖ La pénicilline G est un ATB bactéricide
- ❖ Agit en bloquant la biosynthèse de la paroi bactérienne
- ❖ Elle se fixe par liaison covalente sur certaines protéines enzymatiques, les **PBP** (**penicilin binding protein**)
- ❖ Selon la forme de la PBP, la bactérie prend des formes anormales avant de s'éclater sous l'effet de la pression osmotique
- ❖ De ce fait, les β .lactamines n'agit que sur des bactéries en train de fabriquer leur paroi, (en phase de multiplication)

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

5.3. Résistances

La pénicilline G est la molécule la plus fragile des pénicillines, elle est détruite par des enzymes, des β .lactamases (pénicillinases) par :

- BG+ : staphylocoques (pénicillinase +)
- BG- : E.coli

5.4. Toxicité et effets défavorables

- ❖ La péni G est dénuée de toute toxicité
- ❖ 3 types d'effets défavorables :
 - déséquilibre de la flore caecale chez les rongeurs
 - des réactions d'hypersensibilité
 - des inconvénients microbiologiques en technologie laitière et fromagère

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

6. Etude thérapeutique

6.1. indications

- ❖ Usages généraux, septicémies, infections pulmonaires et urinaires
- ❖ Certaines maladies septicémiques (leptospiroses)
- ❖ Elle n'est jamais pratiquement utilisée dans le traitement des infections locales (risque d'allergie et résistance)
- ❖ Posologie : 10.000 à 20.000 U.I/kg, utilisée quasi-exclusivement sous formes pharmaceutiques injectables.

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

Les autres pénicillines

Ces pénicillines ont en commun de nombreuses propriétés de la pénicilline G, seuls leurs particularités et leurs différences seront présentés :

1. Classification

Les pénicillines sont classées en 3 groupes :

- Pénicillines du **groupe G** : **péni.G** – pénithaciline – péni.V
- Pénicillines du **groupe M** : méthicilline – **oxacilline** – **cloxacilline** – dicloxacilline – nafcilline
- Pénicilline du **groupe A** : **ampicilline** – **amoxicilline** – métampicilline – pivampicilline - carbénicilline

2. Préparation

- A l'exception de la pénicilline V, qui est préparée par fermentation
- Toutes ces pénicillines sont préparées par semi-synthèse à partir de la péni.G

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

3. Propriétés chimiques

- ❖ les pénicillines de semi-synthèse se caractérisent par une stabilité accrue de la fonction β .lactame par rapport à celle de péni.G (protection de la fonction β .lactame des attaques enzymatiques par certaines β .lactamases)

4. Pharmacocinétiques

4.1. résorption

- ❖ A la différence des péni G, elles peuvent être administrées par voie orale :
 - stabilité de la fonction β .lactame
 - stables au ph gastrique

4.2. distribution

- ❖ La majorité des pénicillines de semi-synthèse ont la même distribution que la péniG
- ❖ La pénéthacilline possède une distribution intra-cellulaire(caractères basiques)

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

4.3. Elimination

- ❖ Elimination rénale (toutes les pénicillines)
- ❖ Elimination biliaire (aminopénicillines et ampécilline): persistance de ces ATB dans l'organisme

5. Activité antibactérienne

5.1. spectre d'activité

- ❖ Péni.G : spectre d'activité étroit
- ❖ Péni M : étroit (BG+), actives sur les staph sécréteurs de β .lactame
- ❖ Péni A : large (BG-, BG+), entérobactéries (E.coli), résistent à la β .lactame des BG-.

5.2. résistance

Les pénicillines de semi-synthèse ont une stabilité accrue aux β .lactamases

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

5.3. toxicité

- ❖ Les pénicillines de semi-synthèse sont très faiblement toxiques
- ❖ L'ampicilline est contre indiquée chez les rongeurs (entérocolite dysentérique mortelle)
- ❖ Les péni.A (ampicilline et amoxicilline), provoquent des désordres digestifs chez le cheval

6. Etude thérapeutique

6.1. indications

- ❖ **Péni.M:** infections provoquées (BG+:staph), trt local des mammites(strep,staph)
- ❖ **Péni.A:** infections provoquées (BG+ ou BG -) (BG- secrétrices de β .lactamases)
- ❖ Infections septicémiques , respiratoires et urinaires
- ❖ Trt local des mammites à Gram + et –
- ❖ Trt général des staph cutanées
- ❖ Prophylaxie en élevage industriel

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

6.2. Formes pharmaceutiques

❖ Injectables :

- solutions aqueuses de sels de sodium
- suspensions aqueuses de trihydrate

❖ Orales :

- en pathologie individuelle: comprimés, gélules....
- en pathologie de groupe : prémélanges médicamenteux

❖ Locales :

- pommades mammaires
- oblets gynécologiques

La posologie : 10 à 20 mg/kg

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

Les céphalosporines

- ❖ Élaborés par des micro-organismes du genre *Cephalosporium*
- ❖ Présence d'un noyau β .lactame (céphem)
- ❖ Bactéricide à spectre large (BG+ et BG-)

1. Origine

- ❖ Champignon (ordre: Aspergillacés, genre : *Cephalosporium*)
- ❖ La céphalosporine C, seule préparée par fermentation, les autres par semi-synthèse

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

2. Classification

Première génération	Deuxième génération	Troisième génération
Céphalotine Céphaloridine Céfalexine Céfradine céfadroxili	Céfamandole Céfoxitine céfuroxime	Céfotaxime Céfopérazone Céphalonium moxalactam

principales céphalosporines vétérinaires et humaines

3. Propriétés physiques et chimiques

- ❖ Caractères nettement acide
- ❖ Noyau « céphem » plus stable que le noyau des pénicillines
- ❖ Résistances aux β .lactamases bactériennes

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

4. Pharmacocinétique

- ❖ La plupart des céphalosporines présentent une médiocre résorption (voie parentérale)
- ❖ La céfalexine et le céfadroxil ont une résorption digestive rapide et complète

5. Activité antibactérienne

- ❖ Les céphalosporines de 1^{ère} génération ont le même spectre d'activité des Pén.A
- ❖ Celles de 2^{ème} et 3^{ème}, activité supérieure pour les BG-, et moins efficace pour les BG+
- ❖ ATB qui inhibent la biosynthèse de la paroi bactérienne

LES ANTIMICROBIENS

Les β - lactamines

6. Indications

- ❖ **Céfalexine**, céfadroxil et céfotaxime : traitement d'infection générale, respiratoires, urinaires, osseuses et cutanées
- ❖ La céfopérazone et le céfalonium : traitement local des mammites à germes sensibles G+ et G-

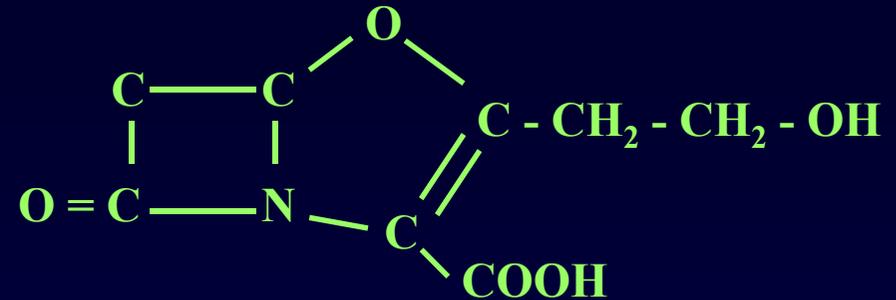
7. Formes pharmaceutiques

- ❖ Injectables : solutions aqueuses, solutions huileuses
- ❖ Orale : comprimés, capsules, sachets
- ❖ Mammaire : pommade intra-mammaire (céfopérazone, céfalonium)
- ❖ Comme toutes les β .lactamines, elles sont interdites en antibiosupplémentation animale.

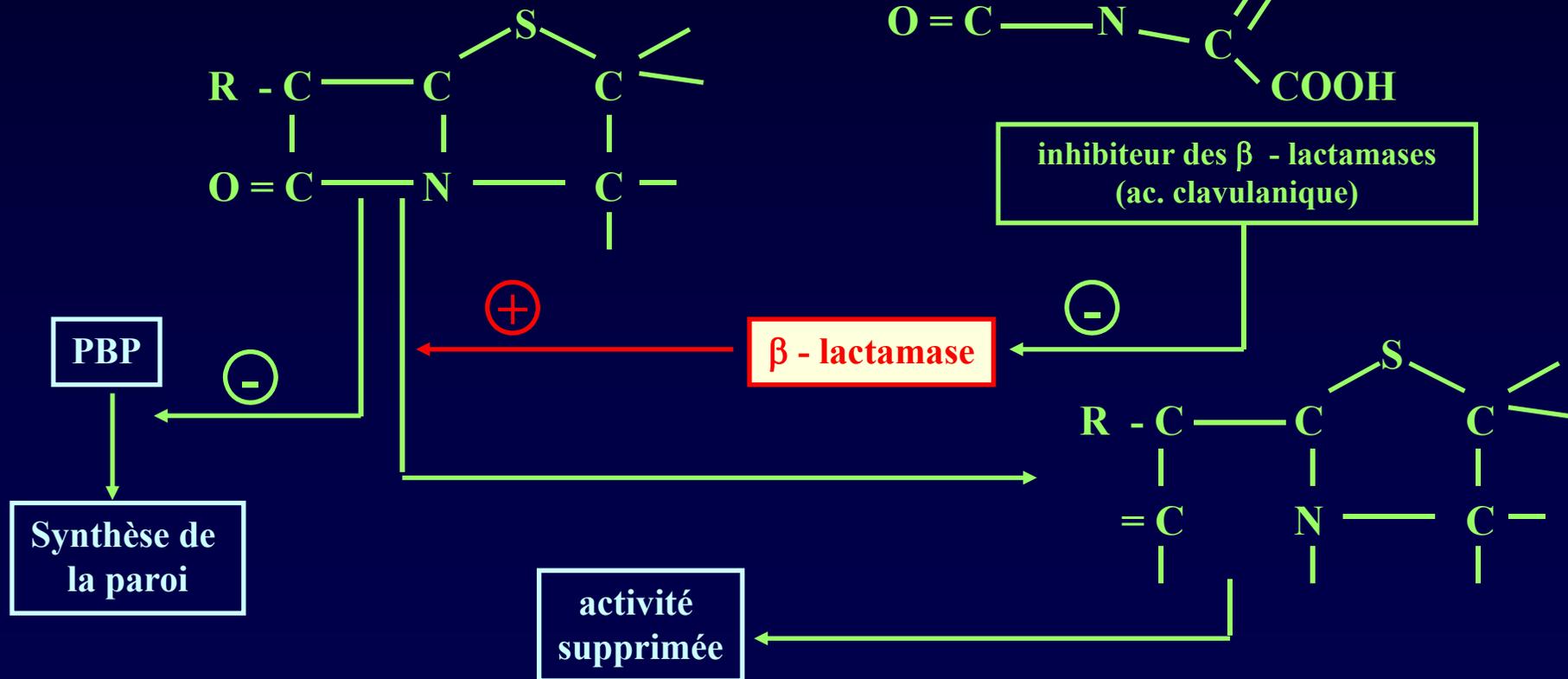
LES ANTIMICROBIENS

Les inhibiteurs des β - lactamases

Mécanisme d'action



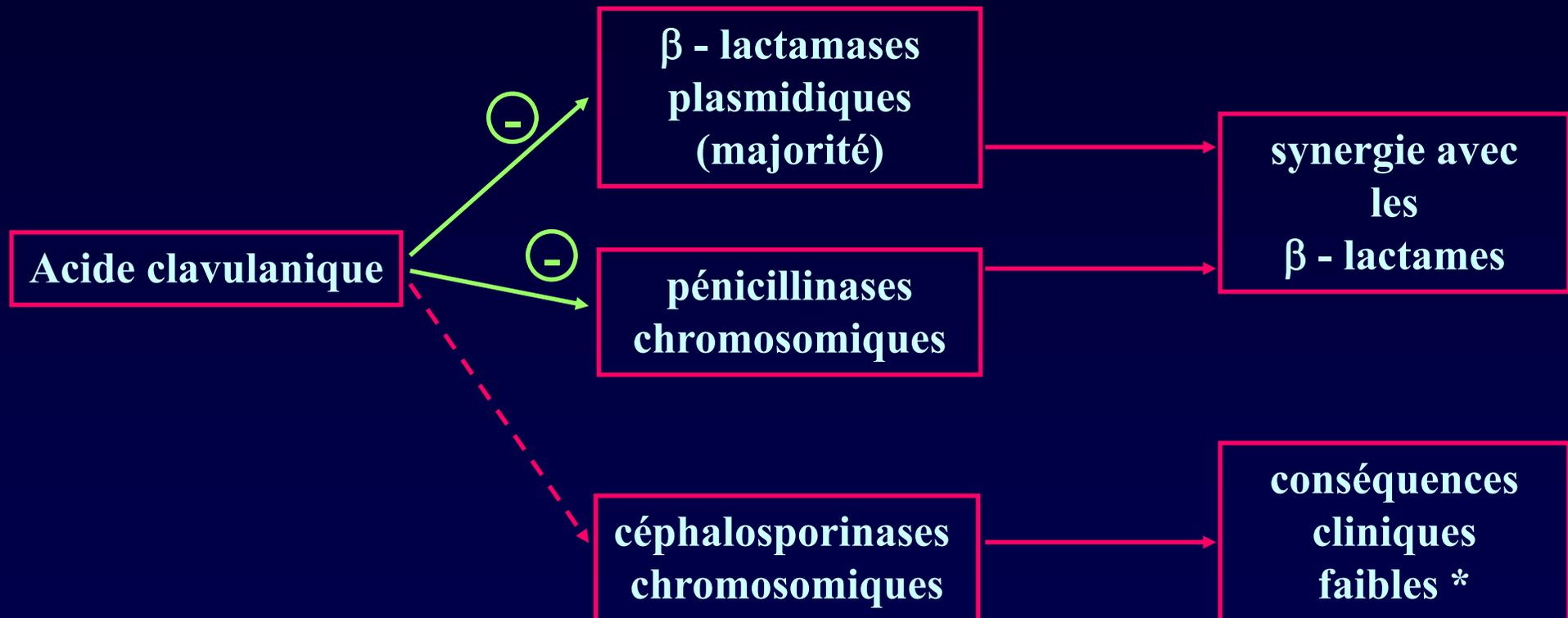
inhibiteur des β - lactamases
(ac. clavulanique)



LES ANTIMICROBIENS

Les inhibiteurs des β - lactamases

Mécanisme d'action



* Ces enzymes sont peu actives contre l'ampicilline

LES ANTIMICROBIENS

Les inhibiteurs des β - lactamases

Spectre d'activité

- ❖ l'acide clavulanique et l'amoxicilline sont utilisées dans un rapport 2/1.
- ❖ gram + (y compris les germes producteurs de pénicillinases).
- ❖ gram - (*Actinobacillus*, *Bordetella*, *Haemophilus*, *Pasteurella*, *E. Coli*, *Klebsilla*, *Proteus*, *Salmonella*).
- ❖ anaérobiques (*B. fragilis*, *C. perfringens*, *Fusobacterium*).

Résistance

- ❖ naturelle : *Entérobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, méthicillin-resistant *S. aureus*.
- ❖ acquise : pose peu de problèmes cliniques.

LES ANTIMICROBIENS

Les inhibiteurs des β - lactamases

Pharmacocinétique

- ❖ la cinétique de l'acide clavulanique est semblable à celle de l'amoxicilline.
 - bonne biodisponibilité orale
 - distribution dans les liquides extra-cellulaires
 - diffusion insuffisante dans le lait et à travers les méninges saines
 - $t_{1/2} \beta$: 75 minutes
 - élimination urinaire

LES ANTIMICROBIENS

Les inhibiteurs des β - lactamases

Toxicité et effets secondaires

- ❖ très bonne tolérance
- ❖ vomissement, diarrhée, nausée liés à la dose \longrightarrow ne pas dépasser les posologies recommandées.
- ❖ ne pas administrer aux lapins, hamsters, cobayes, cheval (PO, IM, SC...).
- ❖ ne pas administrer oralement chez les herbivores.

LES ANTIMICROBIENS

Les inhibiteurs des β - lactamases

Posologies indicatives d'associations avec l'acide clavulanique

Substance	Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Intervalle h
amoxicilline	chien	PO	12,5	12
ac. clavulanique	chat	PO	62,5 / chat	12
	bovin	IM	8,75	24
	veau non ruminant	PO	10	8
	mouton	IM	8,75	24
ticarcilline	chien	IV	50	6
ac. clavulanique				
ampicilline - sulbactame	bovin	IM	10	24

LES ANTIMICROBIENS

Les inhibiteurs des β - lactamases

Indications

❖ chien et chat :

- infections des tissus mous et de la peau (gram +). Les concentrations tissulaires sont souvent inférieures aux MIC des gram - (*E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus*).
- infections respiratoires du tractus respiratoire (gram + et gram -).
- infections urinaires (gram + et gram -).
- péritonites liées à un envahissement par des germes digestifs y compris les anaérobiques.
- septicémies.

❖ ruminants :

- diarrhée néonatale du veau (*E. Coli*, *Salmonella*).
- infections respiratoires.
- infections provoquées par des anaérobies.

Les
AMINOCYCLITOLS

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols

Les aminocyclitols sont des antibiotiques :

- D'origine naturelle produits par des micro-organismes surtout du genre **Streptomyces** ou semi-synthétiques,
- Libérant à l'hydrolyse un aminocyclitol (polyol cyclique aminé),
- Doué d'une activité bactéricide à spectre :
 - soit **étroit** dirigé contre les Gram- (**dihydrostreptomycine**),
 - soit **large** dirigé contre les Gram- et Gram+ (**gentamycine**).

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols

1. Etude pharmaceutique

1.1. structure générale

Se sont des hétérosides aminés qui présente la particularité de libérer, à l'hydrolyse un aminocyclitol, ainsi que d'une à trois molécules d'oses aminés. le polyol est selon les cas:

- Une **streptidine** avec 2 groupements guanidines (série de la **streptomycine**)
- Une **désoxy-2-streptamine** (présente dans tous les autres aminocyclitols)

Les aminocyclitols regroupent 2 catégories de composés selon le mode de liaison du polyol à la partie osidique:

- Des **aminosides** ou (aminoclycosides), les plus nombreux
- Un seul ATB est important dans cette série : la **spectinomycine**

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols

1.2. Classification

On les classe en fonction de leur origine et de la nature de l'aminocyclitol et des oses qui s'y rattachent.

Les composés naturels produits par des champignons inférieurs (ordre des Actinomycétales), principalement par 2 genres:

➤ **Streptomyces**, produit la majorité des ATB du groupe :

-Streptomyces griseus : **streptomycine**

-Streptomyces fradiae : **néomycine**

➤ **Micromonospora**

-Micromonospora purpurea : **gentamycine, sisomicine**

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols

Les composés de semi-synthèse dérivent principalement de :

- ❖ La streptomycine : **dihydrostreptomycine (DHS)**
- ❖ La kanamycine : **amikacine, tobramycine, dibékacine**
- ❖ La sisomicine : **nétilmicine**

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols

2. Propriétés physiques

Les aminocyclitols se présente sous forme de poudres cristallines blanches

- Très solubles dans l'eau (nombreux hydroxyles)
- Insolubles dans les solvants organiques

3. Propriétés chimiques

- structure hétéroside aminés à l'origine d'une bonne stabilité
- plusieurs fonctions basiques
- groupements spécifiques

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols

2.1. stabilité

Excellente stabilité aux pH acides : activité orale dans le traitement des infections digestives (ne sont pas détruits en contact de l'acidité de l'estomac)

2.2. caractère basique

Ils possèdent plusieurs fonctions basiques:

- soit fortes (streptomycine)
- soit faibles (streptomine: néomycine, kanamycine, gentamycine)

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols

4. Etude biologique

4.1. pharmacocinétique

- Résorption orale nulle (caractère basique)
- Résorption parentérale est assez rapide et complète
- Distribution extra-cellulaire (hydrophilie)
- Forte affinité pour le tissu rénal
- Elimination par voie rénale

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols

5. Activité antibactérienne

5.1. spectre d'activité

Il est variable selon les composés:

- Il est plutôt étroit (surtout les Gram- et les streptocoques)
- Inactifs sur les bactéries anaérobies et les mycoplasmes (streptomycine, néomycine et kanamycine)
- Activité sur le bacille tuberculeux (streptomycine)
- La gentamycine et ses dérivés (spectre large)

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols

4.2. mécanisme d'action

Les aminocyclitols sont des ATB bactéricides:

- Bloquent la biosynthèse des protéines bactériennes
- Perturbent la perméabilité membranaire de la bactérie

La spectinomycine a un pouvoir bactériostatique, empêche uniquement la phase d'initiation

4.3. résistance

- Antibiorésistance très importante et rapide

4.4. effets secondaires et toxiques

- Ils figurent parmi les ATB les plus toxiques
- La toxicité général de certains représentants (néomycine) interdit tout emploi par voie générale.

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols

Les aminocyclitols peuvent être responsables de plusieurs types d'accidents :

- Des accidents de toxicité aigue avec des troubles fonctionnels
- Des accidents de toxicité chronique avec des troubles lésionnels
- Des accidents d'ototoxicité résultent de l'atteinte du nerf auditif
- Des accidents de néphrotoxicité

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols

5. Etude thérapeutique

5.1. indications

- Employés à des fins thérapeutiques curatifs des maladies bactériennes provoquées par des germes sensibles
- Indiqués par voie parentérale dans des usages généraux, septicémies, infections pulmonaires et urinaires
- Traitement d'infection locale lors:
 - d'entérites (néomycine),
 - de mammite dans des crèmes mammaires (néomycine)
 - d'infections auriculaires (gentamycine), oculaires (néomycine, gentamycine)

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols

5.2. Formes pharmaceutiques

Les aminocyclitols sont utilisés en présentations injectables sous forme de solutions aqueuses de sulfates, également sous des formes locales :

- Comprimés , solutions buvables,
- Crèmes mammaires,
- Crèmes dermatologiques et auriculaires, collyres

5.4. Associations

Les aminocyclitols étant des ATB actifs sur les germes au repos et en multiplication, peuvent être associés à des ATB bactéricides actifs sur des germes en phase en croissance tels que les β .lactamines (pénicillines, céphalosporines)

La spectinomycine est souvent associée à la lincomycine pour le traitement d'infection gastro-intestinales

LES ANTIBIOTIQUES POLYPEPTIDIQUES

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

1. Généralités

Les antibiotiques polypeptidiques sont :

- ❖ D'origine naturelle produits par des bactéries du genre *Bacillus* ou semi synthétiques
- ❖ Ont une structure polypeptidique cyclique
- ❖ Doués le plus souvent d'une activité bactéricide à spectre étroit

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

2. Etude pharmaceutique

2.1. structure générale

- Enchaînement de 10 à 15 acides aminés de la série D.
- 2 types de structure selon les dérivés :
 - structure polypeptidique cyclique : bacitracine, tyrothricine
 - structure polypeptidique cyclique associée à une courte chaîne linéaire peptidique et une chaîne alkyle: polymyxines

Dans le cas des polymyxines, elle contient plusieurs molécules (**acide α - γ -diaminobutyrique:DAB**) : caractère hétéropolaire de l'ATB à l'origine de propriétés détergentes particulières .

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

2.2. Classification

En fonction de leur origine et de leur structure ; 2 groupes :

- Les polymyxines : polymyxine B et polymyxine E (ou colistine)
- La thyrothricine et la bacitracine.

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

3. Origine

Les antibiotiques polypeptidiques naturels sont produits par des bactéries vraies (Eubactéries) du genre *Bacillus*.

- ❖ *Bacillus polymyxa* : **polymyxine**
- ❖ *Bacillus subtilis* : **bacitracine**

Ils sont préparés par fermentation, un seul dérivé de semi-synthèse, **le colistinéméthanesulfonate de sodium**

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

4. Propriétés physiques et chimiques

4.1. Propriétés physiques

- Se présentent sous une forme cristalline blanche
- Forme de base (non ionisé)
- Peu solubles dans l'eau et les solvants organiques
- Le dérivé de colistine est plus hydrosolubles

4.2. Propriétés chimiques

Deux propriétés chimiques importantes:

- Leur stabilité ,
- Leur caractère basique.

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

4.2.1. Stabilité

- ❑ la stabilité des ATB polypeptidique est bonne à la chaleur et en solution aqueuse (structure cyclique des molécules)

4.2.2. Caractère basique

- ❑ Ils possèdent plusieurs fonctions amides qui confèrent à ces substances un caractère alcalin,
- ❑ Ceci permet la préparation de sels (sulfates)
- ❑ Ces sels sont facilement ionisables et dissociables : hydrosolubles (préparation de solutés aqueux injectables).

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

5. Etude biologique

5.1. pharmacocinétique

5.1.1. Résorption

- Résorption orale nulle,
- La résorption parentérale est assez rapide et complète

5.1.2. Distribution

- elle est de type extra-cellulaire (hydrophilie)
- Ils sont ionisés au ph sanguin
- Ils sont incapables de franchir les membranes biologiques
- Affinités tissulaires spécifiques (musculaires et phospholipides membranaires ou ils se fixent) et aussi pour le rein.

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

5.1.3. Biotransformations

Les ATB polypeptidiques subissent du fait de leur stabilité et de leur hydrosolubilité très peu de biotransformations dans l'organisme.

5.1.4. Elimination

- Ils sont en grande partie rapidement éliminés en 1 à 3 jours,
- Sous forme inchangée par voie rénale (95%), par filtration glomérulaire,
- Certaines fractions s'accumulent dans l'organisme (affinité pour les phospholipides).

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

5.2. Activité antibactérienne

5.2.1. spectre d'activité

- ❖ Spectre d'activité étroit(selon les composés),
- ❖ La bacitracine et la tyrothricine sont uniquement actives sur les BG+ ,
- ❖ Les polymyxines E (colistine) et B sont uniquement actives sur les BG- (E.coli et Pseudomonas)

5.2.2. mécanisme d'action

- ❖ ATB bactéricides,
- ❖ Les polymyxines agissent sur les phospholipides membranaires ,
- ❖ La tyrothricine et la bacitracine agissent en bloquant la biosynthèse de la paroi bactérienne

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

5.2.3. Résistances

Les ATB polypeptidiques présentent l'énorme avantage sur la plupart des autres antibiotiques de pratiquement induire aucune antibiorésistance bactérienne.

Les seules résistances connues sont de nature chromosomique (réversibles).

5.3. Effets secondaires et toxiques

- ❑ Le polymyxine c'est le groupe le plus toxique
- ❑ Il peut être responsable de 2 types d'accidents:
 - des accidents de toxicité aiguë avec un blocage neuromusculaire
 - des accidents de toxicité chronique avec une néphrotoxicité

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

6. Etude thérapeutique

6.1. Indications

- ❖ Traitement curatif des maladies infectieuses bactériennes à germes gram –
- ❖ La colistine ou son dérivé sont les seuls employés par voie parentérale dans des usages généraux, septicémies salmonelliques ou colibacillaires,
- ❖ Tous les autres composés ne sont employés que par voie locale pour les traitement d'infections locales :
 - des mammites (crèmes mammaires : polyxine B)
 - d'infections cutanées et oculaires (polyxine B)

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

- ❖ La bacithracine est employée sous forme de sel de zing en antibiosupplémentation animale.
- ❖ La posologie est de 10 mg/kg .p.v
- ❖ La durée du traitement ne doit jamais dépasser 3 jours en particulier pour la colistine en raison de son accumulation .

6.2. Formes pharmaceutiques

Les polymyxines utilisés en :

- présentations injectables sous forme de sel de sodium aqueuse de sulfate (sulfate de colistine)
- présentations locales : comprimés, solutions buvables, crèmes mammaires, dermatologiques et auriculaires, collyres

La bacithracine peut être incorporée en antibiosupplémentation animale

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

6.3. Associations

Les ATB polypeptidiques sont actifs sur des germes en repos, peuvent être associés avec des ATB bactéricides actifs sur des germes en phase de croissance (Pénicillines, céphalosporines).

Il convient d'éviter les associations avec les aminocyclitols en raison de leur néphrotoxicité commune.

LES TETRACYCLINES

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

Généralités

- ❑ ATB d'origine naturelle (genre *Streptomyces*), ou semi-synthétique
- ❑ Sur le plan chimique, présence d'un **noyau tétracyclique**
- ❑ Activité bactériostatique à spectre large sur les bactéries Gram+ et Gram-.

Importance

- ❑ Sont l'un des groupes les plus employés en médecine vétérinaire
- ❑ Large spectre d'activité
- ❑ Nombreuses indications et faible toxicité

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

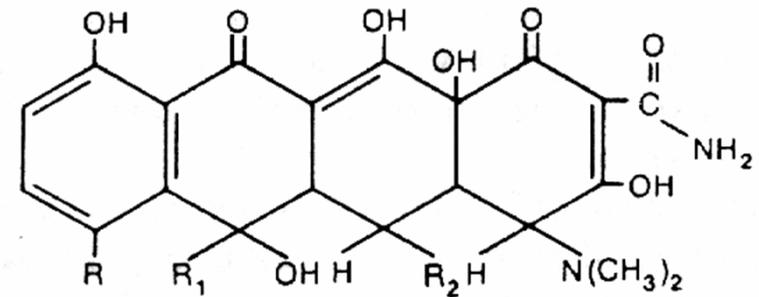
1. Structure et classification

1.1. structure générale

- *un squelette de base dérivé du naphtacéne résulte de la condensation en ligne de 4 cycles à 6 chaînons,
- *une structure très oxygénée: un noyau phénol, un enchainement dicétophénolique
- *une fonction amine tertiaire basique
- *une fonction carboxamide,
- *des substituants variables selon les représentants R1, R2..

	R	R ₁	R ₂
Tetracycline	—H	—CH ₃	—H
Chlortetracycline	—Cl	—CH ₃	—H
Oxytetracycline	—H	—CH ₃	—OH
Demeclocycline	—Cl	—H	—H
Methacycline	—H	=CH ₂ *	—OH
Doxycycline	—H	—CH ₃	—OH
Minocycline	—N(CH ₃) ₂	—H	—H

*No hydroxyl at C6.



LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

1.2. classification

Ils sont classés selon leur origine et leur structure chimique;

Les 3 tétracyclines naturelles utilisées en médecine vétérinaire sont: **la tétracycline, l'oxytétracycline et la chlortétracycline.**

Un seul dérivé de semi-synthèse est utilisé en médecine vétérinaire: **la doxycycline.**

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

2. Origine

Les tétracyclines naturelles sont produites par des champignons inférieurs de l'ordre des **Actinomycétales**, du genre **Streptomyces** appartenant à des espèces voisines :

- **Streptomyces aureofaciens** : chlortétracycline,
- **Streptomyces rimosus** : oxytétracycline.

Elles sont préparées par fermentation et résultent de la condensation de plusieurs groupements acétates.

Les tétracyclines de semi-synthèse sont obtenues par modification très légères des composés naturels.

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

3. Propriétés physiques et chimiques

3.1. Propriétés physiques

- ❑ Les tétracyclines se présentent sous forme de poudre cristalline **jaune** (jaune d'or),
- ❑ Sous leur forme de base (non ionisé), elles sont peu solubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques,
- ❑ La présence de +ieurs systèmes de doubles liaisons conjuguées, explique leur absorption dans l'U.V.
- ❑ Cette particularité est à l'origine d'une fluorescence de couleur variable bleue ou jaune,
- ❑ Ces 2 particularités sont exploitées en galénique et en pharmacinétique.

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

3. 2. Propriétés chimiques

3.2.1. propriétés chélatrices de l'enchaînement dicétophénolique

- ❑ Ces 2 propriétés fixent un ou deux cations divalents de calcium ou de magnésium par molécule,
- ❑ Elles permettent aux ATB la pénétration à l'intérieur de la bactérie (action antibactérienne),
- ❑ Affinité des ATB pour le calcium osseux et dentaire
- ❑ Responsables de certaines malformations osseuses et des lésions dentaires (aspect toxique).

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

3.2.2. caractères amphotère à prédominance basique

Les tétracyclines possèdent différentes fonctions :

- ❑ l'enchaînement dicétophénolique ($pK_a=7,7$), à l'origine d'un caractère acide
- ❑ La fonction amine tertiaire ($pK_a=3,3$) à l'origine d'un caractère basique
- ❑ Il en résulte un caractère amphotère à prédominance basique

préparation de sels

- ❑ Sels d'acides forts (par salification de la fonction amine) : les chlorhydrates
- ❑ Ils sont facilement ionisables et dissociables : hydrosolubles

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

- ❑ Permettent la préparation de solutés aqueux injectables
- ❑ Mais le ph des solutions est nettement acide (problème d'intolérance locale au point d'injection)

3.3.4. stabilité des tétracyclines

- ❑ Les tétracyclines figurent parmi les ATB les plus stables,
- ❑ L'oxytétracycline peut subir en solutions aqueuses une dégradation importante, les produits de dégradation qui se forment dans les solutions périmés sont fortement néphrotoxiques.

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

4. Etude biologique

4.1. pharmacocinétique

4.1.1. résorption

- ❑ Résorption orale rapide (caractère lipophile) , parfois incomplète,
- ❑ Peut être diminuée par les cations divalents (calcium alimentaire:viande et lait) ou apportés par d'autres mdts (anti-acide à base de magnésium),
- ❑ Ces composés forment avec les tétracyclines des chélates insolubles

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

- ❑ Il est conseillé, chez les carnivores de différer les repas de la prise de tétracyclines.
- ❑ Résorption parentérale I.M est incomplète

4.1.2. distribution

- ❑ Distribution large et complète (liposolubilité)
- ❑ Distribution homogène dans les tissus mous intra et extracellulaire (caractère amphotère)
- ❑ Diffusion dans les tissus et organes richement vascularisés
- ❑ Affinité pour les tissus riches en calcium (les os, les dents)
- ❑ Franchissent facilement les barrières placentaires.

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

4.1.3 Biotransformation

En raison de leur stabilité, les tétracyclines subissent très peu de biotransformation : limitées à des conjugaisons.

4.1.4. Elimination

- ❑ Éliminés sous forme inchangée par les urines la bile
- ❑ Les dérivés de conjugaisons subissent un important cycle entéro-hépatique.

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

4.2. Activité antibactérienne

4.2.1. spectre d'activité

- ❑ Elles possèdent un spectre d'activité large (Gram+ et Gram-)
- ❑ Actives sur les bactéries anaérobies, les mycoplasmes, les rickettsies et les leptospires
- ❑ Activité intéressante sur les amibes et les coccidies.

4.2.2. mécanisme d'action

- ❑ Se sont de ATB bactériostatiques
- ❑ Bloquent la biosynthèse des protéines bactériennes
- ❑ Fixation sur la sous unité 30 s des ribosomes .

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

4.2.3. résistances

- ❖ Résistance importante (50 % de Salmonella et E.coli)
- ❖ Résistance plasmidique (pénétration réduite)
- ❖ Résistance croisée entre les différents représentants du groupe.

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

4.3. Effets secondaires et toxiques

- Réactions d'intolérance locale et générale
- Troubles digestifs (entéro-colite dysentérique mortelle chez les chevaux)
- Néphrotoxicité: les solutions aqueuses d'oxytétracyclique périmées qui renferment des produits de dégradation néphrotoxiques : des épianhydrotétracyclines.
- Malformations dentaires: dyscoloration dentaire, malformation de l'émail.
- Malformations osseuses: malformation de la queue des chiots

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

5. Etude thérapeutique

5.1. indications

- ❖ Les tétracyclines sont indiquées par voie orale et parentérale dans :
- Des usages généraux , septicémies, infections pulmonaires et urinaires
- Leptospiroses (dus à des Spirochètes), les mycoplasmoses
- Employées en élevage industriel avicole, de veau (prévention d'infection respiratoire ou digestive)

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

- Lors d'infection locale : mammite- métrite de la vache- en dermatologie
- Elles sont interdites en antibiosupplémentation en raison du risque majeur de résistance

5.2. formes pharmaceutiques

Elles sont utilisées sous forme injectables :

- * Des solutions aqueuses de chlorhydrates
- * Des solutions organiques (propylène glycol) de tétracyclines

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

Encore utilisées sous forme orale :

- * Comprimés, solutions et suspensions buvables et aliments médicamenteux

Elles entrent dans des présentations à usage local :

- * Crèmes mammaires, dermatologiques et auriculaires
- * Oblets gynécologiques, collyres et pseudo-aérosols.

5.3. associations

Les tétracyclines, étant des bactériostatiques ne doivent pas être associées à des ATB bactéricides actifs sur des germes en phase de croissance (β .lactamines)

Mais elles peuvent être associées aux autres ATB bactériostatiques (chloramphénicol, macrolides, sulfamides).

**LE
CHLORAMPHENICOL
ET SES DERIVERS**

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

1. Généralités

- ❖ D'origine naturelle produit par un micro-organisme du genre *Streptomyces*
- ❖ Possédant une structure simple, nitro-aromatique
- ❖ Activité antibiotique bactériostatique à spectre large .

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

2. Etude pharmaceutique

2.1. structure générale

- ❖ Présence d'un noyau nitrobenzène,
- ❖ Possèdent 2 fonctions alcool libres,
- ❖ Une fonction alcool primaire et une autre secondaire,
- ❖ C'est une molécule chlorée et nitrée, ce qui est rare dans les composés naturels,
- ❖ Possède 2 carbones asymétriques.

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

2.2. classification

Deux dérivés du chloramphénicol sont connus :

- ❖ Le thiamphénicol, obtenu par substitution du groupe nitré par un groupe méthylsulfonyle ($R = \text{CH}_3\text{SO}_2-$)
- ❖ Le florfénicol, se distingue du premier par la substitution de l'hydroxyle d'alcool primaire par un atome de fluor.

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

2.3. Origine et préparation

Le chloramphénicol est produit par un champignon inférieur de : l'ordre des Actinomycétales, genre *Streptomyces venezuelae*.

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

2.4. propriétés physiques

- ❖ Il se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche ,
- ❖ Se caractérise par une amertume prononcée à l'origine de refus d'ingestion,
- ❖ Peu soluble dans l'eau, mais très soluble dans les solvants organiques.

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

2.5. propriétés chimiques

- ❖ Stabilité générale de la molécule,
- ❖ La neutralité,
- ❖ La présence de plusieurs fonctions alcools permettant l'obtention d'esters,
- ❖ Présence d'un groupe nitré,
- ❖ Présence d'un groupe dichloro-acétamide.

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

* Stabilité

La stabilité est excellente aussi bien aux agents physiques (chaleur) que chimiques (acides,bases).

* Neutralité

Le chloramphénicol ne possède aucune fonction acide ou basique, on ne peut pas préparer de sels.

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

* Préparation d'esters

La fonction alcool primaire de la molécule permet la préparation d'esters de solubilité différente :

- Des esters hydrosolubles de diacides: l'hémisuccinate sodique
- Des esters liposolubles de monoacides: palmitate

* Réduction du groupe nitré

Le groupe nitré est susceptible d'être réduit en amines primaires par voie enzymatique , ce qui entraîne l'inactivation de la molécule et la formation de plusieurs métabolites toxiques

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

3. Etude biologique

3.1. pharmaceutique

Le devenir dans l'organisme du chloramphénicol est conditionné par 2 propriétés :

- Sa lipophile,
- Son caractère neutre

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

* Résorption

- résorption orale rapide et complète (lipophilie et neutralité),
- chez les ruminants adultes, elle est nulle par l'inactivation complète de la molécule sous l'action de la flore bactérienne réductrice: le groupe nitré est réduit en amine primaire: métabolite inactif
- la résorption parentérale des solutions aqueuses d'hémisuccinate est rapide et complète.

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

* Distribution

- distribution homogène aussi bien intra qu'extra-cellulaire (lipophilie et neutralité)
- la lipophilie du chloramphénicol explique sa diffusion très facile dans tous les organes en particulier dans le SNC , le liquide céphalo-rachidien .

* Biotransformation

- des glycoronoconjugaisons hépatiques, réactions d'oxydation et de réduction,.

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

-les esters inactifs sont hydrolysés soit dans le tractus digestif avant résorption soit dans le sang.

* Elimination

Le chloramphénicol est éliminé de l'organisme en partie par voie biliaire sous forme conjugués et en partie par voie rénale.

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

3.2. Activité antibactérienne

3.2.1. spectre d'activité

- ❖ Le chloramphénicol possède un spectre d'activité large,
- ❖ Très actif sur les salmonelles, les mycoplasmes, les spirochètes, les chlamydies et les rickettsies.

3.2.2. mécanisme d'action

- ❖ C'est un ATB bactériostatique, agit en bloquant la biosynthèse protéique de la bactérie.

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

3.2.3. résistances

Les résistances bactériennes au chloramphénicol se développent lentement et par étapes,

Par utilisation massive en élevage, et aussi il s'agit de polyrésistances communes aux tétracyclines, aux macrolides, à la streptomycine et aux pénicillines.

La principale résistance est de nature plasmidique, repose sur l'acquisition par les bactéries d'une acétyltransférase capable d'acétyler le groupe alcool primaire de la chloramphénicol.

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

3.3. effets secondaires et toxiques

Le chloramphénicol possède une très faible toxicité aiguë dans la plupart des espèces animales, il peut provoquer plusieurs troubles :

- déséquilibre de la flore digestive: chez la volaille
- des interactions médicamenteuses,
- pouvoir mutagène et cancérogène.

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

4. Etude thérapeutique

4.1. indications

- ❖ Infections pulmonaires, digestives notamment les salmonelloses et les colibacilloses,
- ❖ Infections urinaires,
- ❖ Mammites de la vache et de la brebis,
- ❖ Méningites et infections oculaires interne.
- ❖ Dans certains usages locaux qui devraient être évités (infections oculaires: conjonctivites, kératites)

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

- ❖ Il est interdit chez les vaches laitières ainsi que chez les poules pondeuses (risque présumé pour la santé humaine) .
- ❖ Il n'est jamais utilisé par voie générale chez les équidés
- ❖ Il est l'ATB de choix dans le traitement des méningites bactériennes
- ❖ Interdit en antibiosupplémentation animale en raison des risques de résistance et de toxicité pour l'homme.

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

4.2. Formes pharmaceutiques

Plusieurs présentations injectables :

- *solutions aqueuses d'hémisuccinate sodique ou suspensions aqueuses,

- *des solutions huileuses ou organiques

Il est encore utilisé sous d'autres formes:

- *comprimés, solutions buvables, granulés, poudres orales, prémélanges médicamenteux

- *crèmes mammaires, pommades externes, gouttes auriculaires, présentations en pseudo-aérosol contre les dermatoses et affections podales.

LES ANTIMICROBIENS

Le chloramphénicol et ses dérivés

4.3. associations

Le chloramphénicol étant un ATB bactériostatique, ne doit pas être associé aux ATB bactéricides actifs sur des germes en croissance (β .lactamines),

Il peut être associé aux autres ATB bactériostatiques (macrolides, tétracyclines) ou bactéricides actifs sur des germes au repos (ATB polypeptidiques, aminocyclitols).

LES MACROLIDES

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

- ❖ D'origine naturelle produits par des micro-organismes du genre *Streptomyces*.
- ❖ De structure hétéroside libérant à l'hydrolyse une lactone (olide) macrocyclique.
- ❖ Doués d'une activité antibiotique bactériostatique à spectre étroit (BG+).

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

1. Etude pharmaceutique

1.1. structure générale

- ❖ Structure hétéroside qui présente la particularité de libérer à l'hydrolyse une lactone macrocyclique,
- ❖ Ce cycle porte des hydroxyles et des groupements méthyles
- ❖ Comportent toujours un ose diméthylaminé.

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

1.2. classification

Les macrolides sont classés en 2 catégories selon la taille du cycle lactone :

- ❖ Des macrolides avec un cycle à 14 atomes :
érythromycine et oléandomycine
- ❖ Des macrolides avec un cycle à 16 atomes :
spiramycine, tylosine, josamycine, kitasamycine
(leucomycine)

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

Les macrolides sont produits par des champignons inférieurs de l'ordre des Actinomycétales, genre *Streptomyces* :

**Streptomyces erythreus* : érythromycine,

**Streptomyces ambofaciens* : spiramycine.

Ils sont préparés par fermentation, un seul dérivé est obtenu par semi-synthèse : le dérivé triacétylé de l'oléandomycine, la troléandomycine ou T.A.O (triacétyloléandomycine).

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

1.3. propriétés physiques :

- ❖ Les macrolides sont des poudres cristallines blanches,
- ❖ Elles sont peu solubles dans l'eau, et solubles dans les solvants organiques

1.4. propriétés chimiques :

- ❖ Leur structure hétéroside à l'origine d'une bonne stabilité,
- ❖ Présence de plusieurs fonctions basiques,
- ❖ Présence d'hydroxyle qui permet la préparation d'esters.

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

Stabilité

- La présence de groupements basiques dans leur structure protège de l'hydrolyse les liaisons osidiques,
- La stabilité est bonne contre les agents physiques (chaleur) et chimiques (acides, bases)
- Bonne stabilité aux ph acide (activité par voie orale)
- L'erythromycine est moins sensible.

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

Caractère basique

Les fonctions basiques (amines) confèrent aux macrolides un caractère de base faible.

Préparation de sels

Ces diverses fonctions basiques permettent la préparation d'une diversité de sels d'acides minéraux et surtout organiques

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

Les sels facilement ionisables et dissociables sont hydrosolubles, ils permettent la préparation de soluté aqueux injectables, il s'agit de tous les sels d'acide minéraux (chlorhydrate, phosphate) et de quelques sels d'acides organiques (thiocyanate, glucoheptonate, lactobionate et tartrate).

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

Préparation d'esters

La présence d'hydroxyle assez nombreux permet la préparation d'un certain nombre d'esters,

*l'éthylcarbonate, l'éthylsuccinate, le propionate et l'estolate d'érythromycine,

*le triacétate d'oléandomycine ou triacétyloléandomycine : connu sous le nom de troléandomycine (T.A.O).

Ces esters sont généralement insolubles dans l'eau.

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

2. Etude biologique

2.1. pharmacocinétique

Le devenir des macrolides dans l'organisme est conditionné par 3 propriétés :

- * Leur lipophilie,
- * Leur stabilité satisfaisante,
- * Leur caractère basique.

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

Résorption

- * La résorption orale est bonne (caractère lipophile)
- * Celle de l'érythromycine sous forme de base est moins complète (instabilité à ph acide)
- * La résorption parentérale des solutions aqueuses est en revanche assez rapide et complète.

Distribution

- * elle est de type intracellulaire (caractère lipophile)
- * Elles ont la particularité de se condenser dans les liquides acides (lait, salive)
- * Diffusion parfaite dans les organes les plus vascularisés.

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

Biotransformation

Les macrolides subissent des biotransformations modérées dans l'organisme.

La fonction lactone de l'érythromycine peut être en partie hydrolysée dans l'estomac, l'ensemble des macrolides subissent des glucoronoconjugaisons hépatiques.

Élimination

80 % des macrolides sont éliminés par voie biliaire, 20 % sont éliminés par voie rénale.

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

2.2. activité antibactérienne

2.2.1. spectre d'activité

Elles possèdent un spectre d'activité étroit dirigé exclusivement contre les bactéries à Gram +, actives aussi sur les mycoplasmes.

2.2.2. mécanisme d'action

Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques qui bloquent la biosynthèse des protéines bactériennes.

Elles sont à l'origine de la bactériopause après leur disparition du milieu de culture (accumulation à l'intérieur de la bactérie)

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

2.2.3. résistances

Les résistances aux macrolides existent mais ne sont pas un problème majeur,

Les principales résistances sont de nature chromosomique par fixation sur l'ARN ribosomal.

Ces résistances sont croisées entre tous les antibiotiques du groupe.

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

2.3. effets secondaires et toxiques

Les macrolides possèdent une très faible toxicité dans la plupart des espèces animales, elles peuvent être responsables de quelques accidents :

- *Des intolérances locales au point d'injection
- *Des troubles digestives

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

3. Etude thérapeutique

3.1. indications

- *infections pulmonaires à Gram+ et des mycoplasmoses respiratoires fréquentes en élevage de volaille.
- *mammites streptococciques et staphylococciques de la vache et la brebis.
- *des infections bucco-dentaires (stomatites, glossites) chez les carnivores.
- *des infections de la prostate chez les carnivores.

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

Certains macrolides sont employés en antibiosupplémentation animale en raison du risque mineur de résistances :

*la spiramycine (sous forme de base) chez le veau

3.2. formes pharmaceutiques

Les macrolides sont présentés sous forme injectable en solutions ou suspensions aqueuses selon la solubilité des sels ou des esters employés.

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

Elles sont utilisées aussi sous forme de :

- *comprimés, solutions ou suspensions buvables, prémélanges médicamenteux,
- *crèmes intra-mammaires

3.3. Associations

Elles peuvent être associées aux antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides actifs sur les germes au repos (ATB polypeptidiques, aminocyclitols).

ANTIBIOTIQUES DIVERS

ANTIBIOTIQUES DIVERS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

On regroupe sous l'appellation d'antibiotique apparentés aux macrolides un certain nombre de composés qui possèdent en commun avec les macrolides :

- Une origine naturelle, produits par un Streptomyces,
- Une structure rappelant celle des macrolides,
- Une activité antibiotique bactériostatique à spectre étroit, dirigée surtout sur les bactéries à Gram +.
- Ils comprennent principalement :
 - les synergistines,
 - les lincosamides,
 - l'acide fisidique.

LES ANTIMICROBIENS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

1.1. Synergistines

Les synergistines sont des mélanges d'antibiotiques dont les constituants, pris séparément exercent une faible activité antibactérienne, mais qui, associés, sont doués d'une forte activité **synergique**, d'où leur appellation.

La virginiamycine, mélange de deux antibiotiques, les fractions S (virginiamycine S1) et M (virgiamycine M1), représente le seul représentant.

LES ANTIMICROBIENS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

1. Etude pharmaceutique

Ces antibiotiques possèdent une structure macrocyclique, lactonique comme les macrolides, à la différence de ces derniers et ils possèdent des liaisons amides qui s'intercalent dans la chaîne cyclique.

Elle est produite par un champignon inférieur du genre *Streptomyces Virginiae*.

Elle est peu soluble aussi bien dans l'eau que dans les solvants organiques (\neq des macrolides)

La présence de plusieurs fonctions azotées lui confère un caractère basique .

LES ANTIMICROBIENS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

2. Etude biologique

Sa médiocre solubilité dans l'eau et les solvants organiques expliquent :

- Qu'elle ne soit pas résorbée par voie orale,
- Qu'elle soit réservée à des usages locaux par voie orale ou externe.

Les synergistines possèdent un spectre étroit (bactéries à Gram +) et principalement sur les staphylocoques.

Se sont des ATB bactériostatiques qui bloquent la biosynthèse des protéines bactériennes.

LES ANTIMICROBIENS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

3. Etude thérapeutique

Ses indications sont relativement limitées à des usages locaux pour des raisons d'insolubilité:

- Pour le traitement local des staphylococcies cutanées, sous forme de pommades dermatologiques,
- En antibiosupplémentation animale (additif alimentaire en élevage de volaille).

LES ANTIMICROBIENS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

1.2. lincosamides

Les lincosamides sont des antibiotiques :

- D'origine naturelle produit par un micro-organisme du genre *Streptomyces*,
- Possédant une structure glycopeptidique basique,
- Douées d'une activité antibiotique bactériostatique à spectre étroit dirigée contre les bactéries à GRAM+.
- Elles comportent 2 représentants :
 - la lincomycine, un composé naturel,
 - la clindamycine, un dérivé de semi-synthèse.

LES ANTIMICROBIENS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

1. Etude pharmaceutique

Se sont des ATB c-hétérosides glycopeptidiques, la structure osidique est reliée à une molécule de proline par liaison amide.

La lincosamide est produite par un champignon inférieur du genre Streptomyces : Streptomyces lincolnensis,

La clindamycine est un dérivé obtenu par semi-synthèse.

Elles sont peu solubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques.

La présence d'une fonction azotée leur confère également un caractère basique.

LES ANTIMICROBIENS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

2. Etude biologique

Elles ont le même comportement que les macrolides avec:

- Une bonne résorption orale, plus rapide pour la clindamycine car plus liposoluble,
- Distribution intracellulaire et une concentration dans les sécrétions acides (lait..)
- Élimination biliaire avec un cycle entéro-hépatique intense.

LES ANTIMICROBIENS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

Les lincosamides possèdent un spectre d'activité étroit (BG+), principalement contre les staphylocoques ainsi que sur les mycoplasmes.

Se sont des ATB bactériostatiques qui bloquent la biosynthèse des protéines bactériennes.

Leur toxicité est quasiment nulle dans toutes les espèces animales, mais des intolérances digestives graves (entérocolites) mortelles peuvent survenir à la suite d'une perturbation de la flore caecale à gram + chez le cheval et les rongeurs.

LES ANTIMICROBIENS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

3. Etude thérapeutique

Ses indications sont similaires à celles des macrolides :

- Infections pulmonaires à gram + et mycoplasmoses respiratoires
- Mammites streptococciques et staphylococciques de la vache et de la brebis
- Infections bucco-dentaires chez les carnivores
- Infections cutanées (staphylococcies) chez les carnivores.

LES ANTIMICROBIENS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

Elles sont utilisées en présentations injectables sous forme de solutions aqueuses.

Elles sont commercialisées sous forme d'autres formes:

- Gélules, granulés, poudres solubles, prémélanges médicamenteux,
- Crèmes intra-mammaires.

On associe en particulier la lincomycine à la spectinomycine dans des indications digestives pour élargir le spectre d'activité.

LES ANTIMICROBIENS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

3. Acide fusidique

L'acide fusidique est un antibiotique antibactérien :

- D'origine naturelle produit par un micro-organisme possédant une structure stéroïdique acide,
- Doué d'une activité antibiotique bactériostatique à spectre étroit dirigée contre les bactéries à Gram+

LES ANTIMICROBIENS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

1. Etude pharmaceutique

L'acide fusidique possède une structure stéroïdique ,

Il est produit par un champignon inférieur du genre Fusidium,

Il est peu soluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques,

Il possède un caractère assez nettement acide, ce qui permet la préparation d'un sel de sodium.

LES ANTIMICROBIENS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

2. Etude biologique

Il a le comportement des acides faibles liposolubles, il possède un spectre d'activité étroit limité aux bactéries à Gram+, notamment aux staphylocoques.

Il est également bactériostatique, il bloque la biosynthèse ribosomale des protéines bactériennes.

Sa toxicité est faible.

LE3.S ANTIMICROBIENS

1. Antibiotiques apparentés aux macrolides

3. Etude thérapeutique

L'acide fusidique est principalement indiqué chez les carnivores dans le traitement local ou général des staphylococcies cutanées notamment sous forme de comprimés ou pommades.

LES ANTIMICROBIENS

2. Rifamycines (ansamycines)

On désigne sous le nom de rifamycines un ensemble d'antibiotiques antibactériens :

- ❖ D'origine naturelle produit par un streptomyces,
- ❖ Possédant une structure aromatique naphthalénique ,
- ❖ Acides,
- ❖ Douées d'une activité bactéricide à spectre étroit (BG+).

LES ANTIMICROBIENS

2. Rifamycines (ansamycines)

1. Etude pharmaceutique

Les rifamycines ont une structure cyclique aromatique, les extrémités de la molécule sont reliées à une chaîne cyclique qui forme une anse autour du noyau naphthoquinone, elles comportent 2 représentants :

* La rifamycine

* La rifampicine

LES ANTIMICROBIENS

2. Rifamycines (ansamycines)

Les rifamycines sont produites par un champignon inférieur du genre *Streptomyces*,

Elles se présentent sous l'aspect de poudres cristallines **rouges**, peu solubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques,

La présence d'hydroxyles phénoliques leur confère un caractère acide, ce qui permet la préparation de sels de sodium.

LES ANTIMICROBIENS

2. Rifamycines (ansamycines)

2. Etude biologique

Les rifamycines ont le comportement des acides faibles liposolubles, leur résorption orale est relativement limitée. Elles possèdent un spectre d'activité étroit dirigée principalement sur les BG+ et les mycoplasmes, elles sont très actives sur le bacille de Koch.

Elles sont bactéricides sur les germes en multiplication, elles bloquent la transcription de l'ADN bactérien.

Les résistances bactériennes sont rares et uniquement chromosomiques.

LES ANTIMICROBIENS

2. Rifamycines (ansamycines)

3. Etude thérapeutique

Les rifamycines sont peu employées en médecine vétérinaire, seule employée la rifamycine dans 2 indications locales :

- * Pour le traitement local des mammites staphylococciques et streptococciques, sous forme de crèmes intramammaires,
- * Pour le traitement local des staphylococcies cutanée sous forme de pommades dermatologiques.

Elles pourraient aussi bien être employée par voie générale.

LES ANTIMICROBIENS

3. novobiocine

la novobiocine est un antibiotique antibactérien :

- ❖ D'origine naturelle produit par un *Streptomyces*,
- ❖ Possédant une structure hétérosidique, acide,
- ❖ Douée selon la concentration d'une activité bactériostatique ou bactéricide à spectre étroit (BG+).

LES ANTIMICROBIENS

3. novobiocine

1. Etude pharmaceutique

La novobiocine est un hétéroside qui libère à l'hydrolyse pour aglycone un noyau coumarinique,

Produite par un Streptomyces,

Peu soluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques,

La présence d'un hydroxyle phénolique lui confère un caractère nettement acide, ce qui permet la préparation de sels de sodium.

LES ANTIMICROBIENS

3. novobiocine

2. Etude biologique

La novobiocine a le comportement des acides faibles liposolubles.

Elle possède un spectre d'activité étroit (BG+), notamment aux staphylocoques, spectre voisin de celui de la pénicilline G.

Selon sa concentration elle est soit bactériostatique ou bactéricide, elle bloque la réplication de l'ADN bactérien.

Sa toxicité est réduite avec un certains nombres d'effets secondaires.

LES ANTIMICROBIENS

3. novobiocine

3. Etude thérapeutique

La novobiocine est peu indiquée en médecine vétérinaire:

- * Chez les bovins, dans le traitement local des mammites staphylococciques et streptococciques sous forme de crèmes intra-mammaires,
- * Chez le chien sous forme de comprimés:
 - traitement local des staphylococcies digestives,
 - traitement général des staphylococcies cuténées.

LES ANTIMICROBIENS

4. pleuromutilines

Les pleuromutilines sont des antibiotiques antibactériens:

- ❖ D'origine naturelle produits par un basidiomycète,
- ❖ Possédant une structure diterpénique basique,
- ❖ Douée d'une activité bactériostatique à spectre étroit dirigée contre les bactéries à Gram + et surtout les mycoplasmes.

LES ANTIMICROBIENS

4. pleuromutilines

1. Etude pharmaceutique

Se sont des composés déterpéniques.

Le seul représentant utilisé en thérapeutique, **la tiamuline**, dérivé de semi-synthèse de la pleuromutiline qui est produite par un champignon inférieur, un basidiomycète: *Pleurotus mutilis*.

Elle est peu soluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques.

Elle possède un léger caractère basique, ce qui permet la préparation de sels: fumarate acide.

LES ANTIMICROBIENS

4. pleuromutilines

2. Etude biologique

La tiamuline a le comportement des bases faibles liposolubles. Elle possède un spectre d'activité étroit (BG+) et aux mycoplasmes, les tréponèmes, ainsi que sur des bactéries du genre Haemophilus et Campylobacter.

La tiamuline est bactériostatique, elle bloque la biosynthèse des protéines bactériennes.

Sa toxicité est faible, chez la volaille il existe une contre indication absolue d'emploi en association avec les polyèthers ionophores (risque de mortalité par compétition d'élimination)

LES ANTIMICROBIENS

4. pleuromutilines

3. Eude thérapeutique

La tiamuline est très utilisée en médecine vétérinaire en élevage de volaille :

* Dans le traitement général des mycoplasmoses respiratoires,

Sa forme chimique habituelle est le fumarate acide en solutés buvables, poudres orales ou prémélanges médicamenteux sous forme de fumarate acide.

LES ANTIMICROBIENS

5. Polyéthers ionophores

On désigne sous le nom de polyéthers ionophores un ensemble d'antibiotique :

- ❖ D'origine naturelle produit par un Streptomyces,
- ❖ Possédant une structure de polyéther,
- ❖ Acides,
- ❖ Doués d'une activité antibactérienne et anticoccidienne.

LES ANTIMICROBIENS

5. Polyéthers ionophores

1. Etude pharmaceutique

Les polyéthers ionophores possèdent une structure linéaire de polyéther qui présente la particularité de pouvoir se replier pour présenter à l'intérieur des groupes oxygénés et à l'intérieur des groupes hydrophobes.

Ils comportent plusieurs représentants :

- * **Le monensin**, leur chef de file,
- * Le lasalocide,
- * La narasine,
- * La salinomycine,
- * La maduramicine.

LES ANTIMICROBIENS

5. Polyéthers ionophores

2. Etude biologique

Leur médiocre solubilité explique leur faible résorption orale.

Ils possèdent un spectre d'activité étroit surtout contre les bactéries Gram+ et les coccidies.

Les polyéthers ionophores sont à la fois bactéricides et coccidies.

Ils entraînent des troubles de perméabilité ionique membranaire (perturbent l'équilibre ionique à l'intérieur de la bactérie ou de la coccidie)

LES ANTIMICROBIENS

5. Polyéthers ionophores

Ils ont la particularité de s'intercaler dans la membranaire bactérienne et de permettre le transport d'ions sodium et potassium au travers des membranes.

Ils prennent l'avantage d'une quasi-absence de résistances coccidiennes.

Ils ont une toxicité élevée (cardiotoxicité), chez la dinde et les équidés .

LES ANTIMICROBIENS

5. Polyéthers ionophores

3. Etude thérapeutique

Les polyéthers ionophores sont surtout utilisés en antibiosupplémentation animale :

- En élevage de volaille, comme anticoccidien de prévention des coccidies aviaires,
- En élevage bovin, comme facteurs de croissance.

LES SULFONAMIDES ANTIBACTERIENNES

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

Généralités

On désigne sous le nom de sulfonamides antibactériennes:

- ❖ Un ensemble de composés organiques de synthèse,
- ❖ Dérivés de la sulfanilamide,
- ❖ Caractérisés par la présence d'une fonction sulfonamide SO_2NH_2 ,
- ❖ Doués d'une activité bactériostatique à spectre large ainsi que des propriétés anticoccidiennes.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

Importance

Les sulfonamides constituent le groupe d'antibactériens de synthèse le plus ancien et le plus important par le nombre de ses représentants, se sont les premiers médicaments antibactériens véritablement efficaces.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

1. Etude pharmaceutique

1.1. origine

Ils sont entièrement préparés par synthèse à partir de l'aniline, ceci s'opère en 3 étapes :

- l'acylation du groupe amine de la molécule d'aniline,
- La fixation du groupement sulfonamide N-substitué,
- La libération du groupe amine.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

1.2. structure et classification

*structure

Les sulfonamides sont tous des dérivés de substitution d'une structure de base commune, la sulfanilamide.

Elles possèdent :

- Un noyau benzénique,
- Une fonction amine primaire aromatique,
- Une fonction sulfonamide SO_2NH_2 .

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

* Classification

Les sulfamides comprennent une grande diversité de représentants utilisés en thérapeutique :

- * Les sulfamides amino-substitués,
- * Les sulfamides sulfamido-substitués,
- * Les sulfamides mixtes amino- et sulfamido-susbstitués.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

Les sulfamides **sulfamido-substitués** sont les plus nombreux, leurs substituants peuvent être :

- * Aliphatique : sulfacétamide, sulfaguanidine
- * Hétérocycliques :
 - à 5 chaînons : sulfaméthoxazole , sulfaméthizole,
 - à 6 chaînons : sulfadimidine (sulfadimérazine), sulfamonométhoxine, sulfadiméthoxine, sulfadoxine, sulfaméthoxyypyridazine, sulfaquinoxaline.

Les sulfamides **mixtes** : c'est le cas du succinylsulfathiazole ou du phtalylsulfathiazole.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

1.3. propriétés physiques et chimiques

* Propriétés physiques

Elles se présentent sous forme cristalline blanche et de saveur amère.

Sous leur forme de base, ils sont peu solubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques, les dérivés hétérocycliques sont les plus liposolubles.

La présence d'un noyau aromatique explique leur absorption dans l'U.V.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

* Propriétés chimiques

- * Caractère amphotère à prédominance acide,
- * les réactions chimiques sont liées à la présence de la fonction amine primaire aromatique.

- Caractère amphotère à prédominance acide:

Les sulfonamides possèdent différentes fonctions :

La fonction sulfonamide à caractère acide,

La fonction amine primaire à caractère basique.

Il en résulte un caractère amphotère à prédominance acide.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

Préparation de sels

La fonction sulfonamide permet la préparation de sels (sels de sodium, des éthanesulfonates de sodium et des biséthanesulfonates de sodium), ces sels sont facilement ionisables et dissociables donc hydrosolubles.

Ils permettent la préparation de solutés aqueux injectables .

Précipitation en calcium

Les sulfonamides sont susceptibles de former des sels avec le calcium, qui sont insolubles dans l'eau, précipitent immédiatement.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

2. Etude biologique

2.1. pharmacocinétique

Le devenir dans l'organisme des sulfonamides est conditionné par 2 propriétés :

- Leur lipophilie,
- Leur caractère acide faible

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

Résorption

La résorption orale des sulfonamides est rapide et complète, celle de la sulfaguanidine et des dérivés mixtes est pratiquement nulle .

Leur résorption parentérale est satisfaisante .

Distribution

Elle est comme tous les xénobiotiques acides de type extra-cellulaire, elle possède un faible volume de distribution. Elles diffusent principalement dans les tissus et organes richement vascularisés.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

Biotransformations

Elles subissent un nombre réduit de biotransformations dans l'organisme :

- * Des acétylations de la fonction amine primaire aromatique , ce qui conduit à des métabolites moins hydrosolubles : graves conséquences toxicologiques.
- * Des hydroxylations des dérivés de substitution hétérocycliques, ce qui conduit à des métabolites hydrosolubles facilement éliminables.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

Elimination

Elles sont éliminées par voie rénale par filtration glomérulaire passive et surtout par sécrétion tubulaire active.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

2.2. Activité antibactérienne

Spectre d'activité

Les sulfonamides possèdent un spectre d'activité large, certaines d'entre elles sont douées d'activité :

- * Antiprotozoaires sur les coccidies (sulfaguinoxaline, sulfadimidine, sulfaméthoxypyridazine),
- * Antimycosiques contre certains actinomycètes .

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

Mécanisme d'action

Se sont des ATB bactériostatiques qui bloquent la biosynthèse des acides foliques.

Résistances

Les bactéries incapables de synthétiser leurs propres acides foliques, utilisant des acides préformés, sont donc naturellement résistantes aux sulfonamides.

Ces résistances acquises sont importantes, et sont croisées entre tous les représentants du groupe.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

Toxicité et effets défavorables

Globalement elles possèdent une faible toxicité, il s'agit surtout de néphrotoxicité.

Les manifestations de toxicité sont par ordre d'importance décroissante :

- Des intolérances locales au point d'injection
- Une néphrotoxicité
- Des troubles nerveux, sanguins
- Des réactions d'hypersensibilité

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

3. Etude thérapeutique

3.1. indications

Elles sont employées pour des fins préventifs et curatifs de nombreuses maladies bactériennes provoquées par des BG+ ou BG-.

Usages généraux, septicémies, infections pulmonaires, métrites arthrites (pododermatite ou fourchet), l'actinobacillose, les coccidioses.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

Certaines sulfonamides possèdent des indications particulières :

- *la sulfaganidine et les sulfamides mixtes (amino-et sulfamido-substitués) sont indiqués par voie orale dans le traitement des infections digestives (entérites bactériennes banales).
- *le sulfaméthiozole et le sulfaméthoxazole comme antiseptique urinaires.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

3.2. formes pharmaceutiques

*formes injectables:

-des solutions aqueuses de sels de sodium, d'éthane sulfonate sodique ou de biséthane sulfonate.

*formes orales

-comprimés, solutés buvables, poudres orales, prémélanges médicamenteux,

*formes locales

-collyres, aérosols, poudres.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

3.3. associations

Les sulfonamides peuvent être associées à une grande diversité d'antibiotiques.

Association au triméthoprime, procure un effet synergique et conduit à un effet bactéricide,

Cette association réduit les risques de développement de résistances.

LES SULFONES ANTIBACTERIENNES

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfones antibactériennes

On désigne sous le nom de sulfones antibactériennes :

- ❖ Un ensemble de composé organiques de synthèse,
- ❖ Très proches structuralement des sulfonamides antibactériennes,
- ❖ Caractérisés par la présence de fonction sulfone : SO_2
- ❖ Douées d'une activité antibiotique bactériostatique à spectre large ainsi que de propriétés anti-coccidiennes

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfones antibactériennes

1. Etude pharmaceutique

1.1. structure

Les sulfones sont des composés vinylogues des sulfonamides antibactériennes, elles n'en diffèrent que par l'introduction d'un noyau aromatique supplémentaire au milieu de la fonction sulfonamide.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfones antibactériennes

1.2. classification

Les sulfones comptent un très petit nombre de représentants utilisés en thérapeutique, 2 seulement sont employés:

- * La dapsonne ou diaminodiphénylsulfone ou sulfone-mère,
- * La galactosulfone ou glucosulfone qui se distingue de la sulfone-mère par la présence par les deux amines terminales.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfones antibactériennes

1.3. propriétés physiques et chimiques

*la dapsona est très peu soluble dans l'eau, plus soluble dans les solvants organiques.

*la galactosulfone, grâce à la fixation de 2 molécules de glucose, possède une bonne hydrosolubilité qui permet la préparation de solutions aqueuses.

Elles ont les mêmes propriétés chimiques des sulfonamides.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfones antibactériennes

2. Etude biologique

Leur comportement biologique est entièrement comparable à celui des sulfonamides, elles ont le même type de devenir dans l'organisme, agissent de la même manière et ont le même type de toxicité.

En plus, elles sont plus sur le bacille de hansen, le bacille de la lèpre.

Leur toxicité est par ailleurs supérieure à celle des sulfamides, elles provoquent notamment parfois des méthémoglobinémies toxiques mortelles.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfones antibactériennes

3. Etude thérapeutique

Leurs indications sont voisines de celles des sulfamides, néanmoins leur emploi est beaucoup plus rare principalement pour des raisons de toxicité.

Elles sont surtout employées par voie orale sous forme de poudres orales chez le veau et le bovin adulte dans le traitement des entérites bactériennes et coccidieuses digestives.

La galactosulfone est utilisée par voie générale pour le traitement d'infections générales.

LES ANTIMICROBIENS

Les diaminopyrimidines

On désigne sous le nom de diaminopyrimidines :

- * Un ensemble de composés organiques artificiels,
- * Dérivés du cycle pyrimidine, basiques,
- * Doués d'une activité antibiotique bactériostatique à spectre large et une activité anticoccidienne.

LES ANTIMICROBIENS

Les diaminopyrimidines

1. Etude pharmaceutique

1.1. structure

Elles sont des dérivés de substitution d'une structure de base commune, la diamino-2,4 pyrimidine.

Elles possèdent :

- *une structure pyrimidique,
- *2 fonctions amines primaires aromatiques,
- *un noyau benzyle diversement méthoxylé.

LES ANTIMICROBIENS

Les diaminopyrimidines

1.2. classification

Les diaminopyrimidines sont classées en :

- *le triméthoprime,
- *la diavéridine,
- *la pyriméthamine.

LES ANTIMICROBIENS

Les diaminopyrimidines

1.3. propriétés physiques et chimiques

Propriétés physiques

Elles se présentent sous forme de poudres cristallines blanches .sous forme non ionisée, elles sont peu solubles dans l'eau, plus solubles dans les solvants organiques.

Le noyau aromatique explique leur absorption dans l'U.V .

LES ANTIMICROBIENS

Les diaminopyrimidines

Propriétés chimiques

Les diaminopyrimidines sont des bases faibles grâce à la présence de 2 fonctions primaires aromatiques.

2. Etude biologique

2.1. pharmacocinétique

Leur devenir dans l'organisme est conditionné par :

- *leur lipophile,
- *leur caractère basique faible.

LES ANTIMICROBIENS

Les diaminopyrimidines

Résorption

Leur résorption orale et parentérale est habituellement rapide et complète.

Distribution

Les diaminopyrimidines sont à 50% ionisées dans le sang. La distribution est de type intracellulaire, elles diffusent principalement dans les tissus et organes richement vascularisés et peuvent atteindre dans certaines sécrétions telles que le liquide prostatique des teneurs de 3 à 8 fois > aux concentrations sanguines.

LES ANTIMICROBIENS

Les diaminopyrimidines

Du fait de leur caractère basique elles atteignent des concentrations efficaces dans le lait.

Biotransformation

Les diaminopyrimidines subissent principalement des hydroxylations surtout chez les ruminants.

Élimination

Elles sont éliminées par voie rénale, cette élimination est favorisée chez les carnivores par le pH acide.

Chez les herbivores elles sont éliminées par voie biliaire.

LES ANTIMICROBIENS

Les diaminopyrimidines

2.2. activité antibactérienne

Spectre d'activité

Elles possèdent un spectre d'activité large, certaines sont douées d'une activité anticoccidienne.

Mécanisme d'action

Se sont des ATB bactériostatiques qui bloquent la biosynthèse des acides foliques, elles inhibent la dihydrofolate réductase, l'enzyme chargée de la réduction de l'acide dihydrofolique.

LES ANTIMICROBIENS

Leur activité est puissante car elles inhibent à la fois le recyclage et la synthèse de novo des acides folliques.

Résistances

Les bactéries qui sont incapables de synthétiser leurs propres acides folliques, utilisant des acides préformés sont naturellement résistantes aux sulfonamides.

LES ANTIMICROBIENS

Les diaminopyrimidines

2.3. toxicité et effets défavorables

Elles possèdent une faible toxicité, elles sont très bien tolérées dans la plupart des espèces animales.

3. Etude thérapeutique

3.1. indications

Elles sont surtout utilisées dans des usages généraux, septicémies, infections digestives et pulmonaires.

Le triméthoprime est de loin l'antibactérien le plus employé, la diavéridine est plutôt utilisée comme anticoccidien par voie orale.

LES ANTIMICROBIENS

Les diaminopyrimidines

3.2. formes pharmaceutiques

Les diaminopyrimidines sont utilisées sous forme:

- *injectables : solutions de triméthoprime-base dans des exceptions organiques.
- *orales : poudres orales, suspensions orales, prémélanges médicamenteux.

LES ANTIMICROBIENS

Les diaminopyrimidines

3.3. associations

Elles sont surtout utilisés en association avec les sulfonamides antibactériennes, il en résulte un effet synergique qui leur confère un pouvoir bactéricide.